In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful









Les Hormones Hypothalamo-Hypophysaires

1) Caractéristiques générales du complexe hypothalamo-hypophysaire :

a- Fonctions assurées :

Intervient dans la reproduction, la survie et le développement staturo-pondéral de l'espèce.

b- Topographie :

Constitue une interface entre le système nerveux central et le système endocrinien périphérique.

- Anatomie de l'hypophyse : est constitué de deux lobes :
  - Antérieur = antéhypophyse = adénohypophyse.
  - Postérieur = posthypophyse = neurohypophyse.

  (= 1 gramme chez la femme enceinte)

On peut également trouver une troisième structure entre ces deux lobes ; l'hypophyse intermédiaire, bien développée chez certaines espèces animales telles que les oiseaux, chez l'homme elle est sous forme de reliquats embryonnaires.

L'hypophyse est protégée particulièrement, par la selle turcique de l'os sphénoïde dans laquelle elle est enchâssée.

- Anatomie de l'hypothalamus : 1-2% du volume cérébral, et est constitué de 14 noyaux.

Ces deux structures sont reliées par une pièce intermédiaire dite : "**tige pituitaire**", si cette dernière subit des anomalies (ex : traumatisme crânien) il y a suppression des relations entre l'hypothalamus et l'hypophyse, ce qui donne naissance à des troubles endocriniens ➔ l'intégrité de cette tige est plus que nécessaire.

L'hypothalamus et l'hypophyse, sont en effet des glandes (produisent des hormones) dans lesquelles on trouve un type cellulaire particulier : les neurones (c'est des éléments du SNC)

c- Concept de neuropeptides/ neurosecrétion :

TOUTES les hormones hypophysaires ou hypothalamiques sont de nature protéique ou peptidique, ces dernières sont appelées neurohormones (produites par les neurones) ou bien neuropeptides (suivant leur structure biochimique), ces hormones vont être libérées par la cellule, donc vont être secrétées, c'est la neurosécrétion.

La différence entre un peptide et une protéine :

La conformation= structure 3D d'une protéine quel que soit le nombre d'AA qu'elle contient, a toujours une conformation stable inchangeable (peut subir des modifications structurales mais de l'ordre de l'Angstrom), alors que le peptide a une conformation variable en fonction de l'environnement (PH, T°…)

Mode d'action des H protéiques :

Interagissent avec les R membranaires, par une interaction de haute affinité → donc le R reconnait la protéine et la protéine le reconnait également → Ce sont des structures STABLES → Ce sont des protéines.

d- Les 3 modes de communication entre un neurone et ses cellules cibles (vitesse / concentration / réponse) :

Mode de transmission		Synaptique	Endocrine	Paracrine
		Le neurone présynaptique libère des neurotransmetteurs ou neuromédiateurs dans la fente synaptique, ces derniers se fixent sur les R membranaires du neurone postsynaptique, ce qui déclenche une voie métabolique (par changement de perméabilité membranaire).	-le neurone libère ses molécules dans la circulation générale.	Le neurone libère ses molécules dans un petit réseau capillaire ou vasculaire (2 à 3 ml de sang) = système porte hypothalamo-hypophysaire localisé précisément dans la tige pituitaire. Les corps cellulaires de ces neurones se trouvent dans l'hypothalamus, et leurs extrémités axonales d'où sont libérées les hormones sont dans la tige pituitaire, une fois l'hormone libérée elle rencontre le système porte, qu'elle pénètre par le biais de l'endothélium fenêtré des capillaires en direction de **l'antéhypophyse.**
Paramètres de trasmission	Vitesse	Très rapide (quelque milliseconde)	Très lente (quelques S à Min)	Intermédiaire (quelques S)
	Concentration du Neuromédiateur	Grande, (en effet, il y a libération d'une **petite quantité** de NM, mais comme la fente synaptique est très petite (quelques µlitres), la concentration est donc grande)	Le volume plasmatique =5L → pour que le Signal hormonal soit efficace, faut que l'hormone soit libérée en une **grande quantité** afin d'avoir une concentration suffisante pouvant agir sur les cellules cibles→ donc la quantité de molécules libérées est GRANDE.	Intermédiaire
	Nombre de cellules atteintes simultanément	Réduit une ou plusieurs cellules postsynaptiques.	Des milliers	Intermédiaire

- Solutions aux contradictions apparentes entre la taille et les fonctions exercées par le complexe :

Ce complexe assure de très importantes fonctions malgré sa petite taille, ceci est possible grâce à deux arrangements :

Un entre l'hypothalamus et l'antéhypophyse

L'autre entre hypothalamus et la posthypophyse.

1- Relation vasculaire / Complexe hypothalamo-antéhypophysaire / les différents axes endocriniens :

-Se fait grâce au système porte Hypothalamo-Hypophysaire qui permet le transport de certaines hormones hypothalamiques à l'antéhypophyse, pour qu'elles agissent sur des neurones antéhypophysaires pour la synthèse et la libération d'hormones antéhypophysaires. Ces derniers seront libérés dans la circulation générale, pour agir sur les glandes endocrines périphériques pour qu'elles produisent à leur tour des hormones. Ces hormones produites par les glandes endocrines une fois dans la circulation générale vont déterminer les effets obtenus.

ex : sensation de froid → Hypothalamus → libération d'une hormone hypothalamique pour lutter contre cette sensation → neurones antéhypophysaires → production d'hormones hypophysaires → Circulation générale → Glande thyroïde → production d'hormones thyroïdiennes → tissus périphériques → découplage entre la production d'ATP et la production de chaleur dans la chaine respiratoire → Production de chaleur à partir de différentes sources (ex : oxydation des glucides).

-L'hypothalamus produit une très basse quantité d'hormones (10-15 à 10-12 M) → L'hypophyse produit une quantité de 10-9 M → Les glandes périphériques libèrent 10-6 M d'hormones.

-l'hypophyse amplifie la voie hypothalamique (x1000 ou x 1M)= amplificateur primaire

-Les glandes endocrines amplifient le message antéhypophysaire = Amplificateurs secondaires.

→ AMPLIFICATION EN CASCADE.

La relation entre l'hypothalamus et l'antéhypophyse est donc de nature : VASCULAIRE.

Cette organisation permet la construction de 5 axes fonctionnels :

a) ''Hypothalamus → Antéhypophyse → Corticosurrénale'' = axe hypothalamo-antéhypophyso-corticosurrénalien = axe de la corticosurrénale**.**
b) Axe thyroïdien
c) Axe des gonades
d) Axe de la croissance (surtout staturale)
e) Axe de la prolactine

-Le MODE de libération d'hormones hypothalamiques et hypophysaires dans cette voie est dit **pulsatile** (en pic) :

-Le rythme de libération d'hormones hypothalamiques antéhypophysiotropes est **ultradien** = toutes les deux heures.

-Le rythme de libération d'hormones antéhypophysaires est **circadien** = chaque 24 heures.

→ Ceci est lié à la présence de facteurs de stimulation différents (le facteur qui stimule l'hypothalamus est différent de celui de l'hypophyse).

2- Relation nerveuse / Complexe Hypothalamo-post-hypophysaire / Complexe Hypothalamo-post-hypophysaire :

Est réalisée grâce à des neurones hypothalamiques dont les **axones sont extrêmement longs** (de plusieurs mm) descendent de l'hypothalamus jusqu'à la posthypophyse donc :

Corps cellulaire →dans l'hypothalamus

Extrémité axonales → dans la posthypophyse, donc c'est le **lieu de stockage** des hormones hypothalamiques.

Une fois un signal arrivé, ces hormones sont libérées directement dans la circulation générale.

(Le but du stockage dans la posthypophyse, est d'augmenter la quantité d'hormones à secréter, car ces hormones ne seront actives sur les cellules cibles qu'en grandes quantités)

Remarque : Les hormones hypothalamiques stockées dans la posthypophyse ont des récepteurs membranaires dans les tissus périphériques, contrairement à celles passant par l'antéhypophyse.

→La voie la plus rapide est la voie passant par la posthypophyse.

La différence entre le neurotransmetteur et l'hormone :
L'hormone est libérée dans la circulation générale, ou spécifique, tandis que le Neuromédiateur est toujours libéré dans une fente synaptique.

2) Le complexe hypothalamo-post-hypophysaire :

a)- les 3 éléments du complexe :

1- Hypothalamus :
Intervient uniquement par ses deux noyaux : le **NPV** (= noyau para ventriculaire), et le **NSO** (=noyau supra optique).
2-Tige pituitaire = tractus supraoptico-hypophysaire.
3- Posthypophyse, qui est le lieu de stockage des hormones.

b)- Caractéristiques du NPV et du NSO :

NPV (= noyau para ventriculaire) qui se trouve au niveau latéral du 3eme ventricule.

NSO (= noyau supra optique) au-dessus du chiasma optique.
Ils produisent des hormones hypothalamo-posthypophysaires qui sont l'ADH et l'Ocytocine.

Chacun des deux noyaux est formés de neurones producteurs d'ADH (Vasopressine) et d'autres d'Ocytocine. (Il n'y pas de neurones qui produisent les deux en même temps).
Dans ces deux noyaux il y a :
1°-**Les corps cellulaires des neurones dont les axones sont extrêmement longs**, traversent la tige pour se terminer dans la posthypophyse → hormone libérée dans la circulation générale.

2°-**Les corps cellulaires des neurones dont les axones sont plus courts et se terminent dans la tige pituitaire** (neurones minoritaires) → Hormone allant au système porte → Antéhypophyse, **ce sont des hormones hypothalamique antéhypophysiotropes.**

3°- **Les corps cellulaires des neurones, dont les axones se terminent dans différentes régions du SNC**, au contact d'autres neurones → donc voie synaptique → la molécule secrétée dans ce cas est un neuromédiateur.
Ces trois types de neurones, sont différents aussi par la taille de leurs corps cellulaires, on y trouve :

a) Des neurones **magnocellulaires** (corps cellulaires sont très développés) :
Ces neurones produisent beaucoup d'hormones.
Sont les neurones qui stockent les hormones, dans la posthypophyse.

b) Des neurones **parvocellulaires** (corps cellulaires modérés) :
Produisent de petites quantités d'hormones.
Sont les neurones dont les axones se terminent dans une synapse, ou dans la tige pituitaire.

⇨ **La même molécule signal peut donc avoir des effets et des appellations différentes, selon son lieu de sécrétion.**

c)- ADH et Ocytocine : Structure chimique :

-L'ocytocine et l'ADH, sont des nonapeptides (9 AA) dont 7 sont identiques → **Homologie structurale**.
Les deux AA différents sont localisés en position :

- **3** (Vasopressine : phényle alanine et Ocytocine : isoleucine) ; et
- **8** (vasopressine : arginine, Ocytocine : leucine).

Cette petite différence engendre la spécificité fonctionnelle hormonale. (Chacune ne reconnait que son propre récepteur)

-Ces deux molécules possèdent **deux cystéines en position 1 et 6**, qui sont unies par un pont disulfure → formation d'un cycle qui lui confère une **structure stable**.

(Si ce pont est rompu → la protéine change de conformation, et ne sera plus reconnue par son R).

-Le **récepteur de l'ADH** est une **protéine membranaire à 7 passages transmembranaires** appelée **AVP-R1**. L'hormone se fixe sur ce R sur le domaine extracellulaire et sur le début de la région transmembranaire.

-Remarque :
On peut trouver deux types d'ADH dans l'espèce animale qui diffèrent par le type de l'AA en position 8
Qui peut être soit : a) arginine→ Arginine vasopressine (humaine, animale)
b) Lysine→ Lysine vasopressine (certains animaux)

d)- ADH et Ocytocine : Mécanisme de biosynthèse :

1)- Synthèse du précurseur inactif :

De plus grande taille, inactif sur le plan biologique.

L'hormone est synthétisée d'abord sous forme de **préprohormone** (car la cellule synthétise plusieurs protéines dans le cytosol, et chacune a sa direction précise après avoir quitté la cellule, pour cela elles doivent être marquées enzymatiquement donc modifiées (après traduction) dans le RER ou GOLGI= modifications post traductionnelles.)

2)- Translocation dans le RER et Signal Peptidase :

La préprohormone doit être internalisée après sa synthèse dans la lumière du RER ; Ce qui se fait grâce à une protéine transmembranaire du RER, à laquelle s'associe la préprohormone au cours même de son élongation.

Cette protéine étant transmembranaire (possède donc des AA hydrophobes) doit se lier à une région hydrophobe de la préprohormone qui est la séquence signale ou peptide signal (dont la majorité des AA sont hydrophobe) → construction de liaisons hydrophobes entre la protéine membranaire et la préprohormone → Préprohormone en élongation et pénétrant la lumière du RER.

Une fois complètement dans la lumière du RER, la signal peptidase élimine le peptide signal et donc la préprohormone devient prohormone, cette dernière quitte la lumière du RER en vésicules qui rejoignent l'appareil golgien exactement (l'arrière de l'appareil), où se trouvent les différents enzymes de la modification post-traductionnelle (glycosylation, phosphorylation, acétylation…).

3)- Transport vésiculaire axonal :

L'hormone est transportée dans des vésicules sécrétoires vers l'extrémité axonale, mais dans ce cas, (la transformation de la prohormone en hormone se fait au cours de ce transport, donc elle quitte le golgi en forme de prohormone dans les vésicules sécrétoires, puis se transforme en hormone et en co-peptide et neurophysine grâce aux maturases au cours du transport axonal)

4)- Maturases et doublets basiques / Neurophysines :

La prohormone toujours inactive doit être coupée dans des positions précises sous forme de doublets basiques (2 AA basiques qui se succèdent) par **DEUX** peptidases ou protéases appelés **maturases. Ces maturases coupent après les doublets basiques, agissant ainsi presque comme une trypsine (la trypsine coupe après 1 seul AA basique) → Activité trypsine-like (trypsin-like activity).**
De plus de leur activité de peptidases, les maturases agissent également comme des carboxypeptidases B donc possèdent une activité **Carboxypeptidase B Like.** Cette activité consiste à enlever les AA basiques se situant dans le coté C terminal.
Donc, elle agit d'abord comme une trypsine-like puis en carboxylase B like.
Exemple :

L'ADH :(préprohormone de 164 AA → Prohormone → 3 peptides dont l'un est l'hormone active ADH, le deuxième est la neurophysine, et le dernier est dit : Co-peptide (valable pour l'ADH et l'Ocytocine)). → L'hormone, le Co-peptide et la neurophysine sont donc libérés en mêmes quantités dans la circulation générale.

-REMARQUE :

-Les maturases sont localisées dans l'appareil de golgi mais elles y sont INACTIVES, elles n'exercent leurs activités enzymatiques que pendant le transport axonal dans les vésicules sécrétoires. (Les vésicules sont formées de la membrane et du contenu golgien donc contiennent les enzymes du Golgi, et la prohormone aussi). Car ces maturases ont besoin d'un Ph ACIDE pour fonctionner, cette condition n'est procurée que lors du transport axonal, où le milieu devient plus acide, ce qui permet aux H+ de pénétrer les vésicules sécrétoires et donc baisser le PH → Maturases actives permettant ainsi la maturation finale de la prohormone en hormone.

5)- Origine des gènes de l'ADH et de l'Ocytocine :

Les deux hormones sont de structures homologues + les deux neurophysines 1 (associée à l'Ocytocine) et 2 (associée à l'ADH) le sont aussi (partie centrale) + les Co-peptides sont également de structures semblables → donc les gènes codants pour ces 2 hormones sont des gènes qui se ressemblent.

Ils dérivent d'un même gène ancestral ayant subi une duplication (+ une inversion) et s'est intégré dans le chromosome n°20 → donc présence de deux gènes homologues dans le même chromosome mais à des localisations différentes (sur des brins différents).
Ces gènes sont situés donc sur le même chromosome (20p13), sur les brins complémentaires à 12kb de distance.

e)- ADH et Ocytocine : Libération par exocytose :

Se fait en 3 étapes :

1)- membrane vésiculaire s'accole à celle de la cellule.
2)- Fusion
3)- Rupture

Pour que l'exocytose se fasse, il faut une dépolarisation de la membrane. (Suite à la stimulation du corps cellulaire du neurone hypothalamique par un autre neurone, cette stimulation provoque la dépolarisation de la membrane du neurone, qui se propage jusqu'à la terminaison axonale) → Ca ++ pénétrant l'extrémité axonale → se fixe sur des protéines telles que les (nucléotides cycliques (GMPcyclique, prostaglandines, tubulines, fadrine, vinculine, actine, chromobindines, synexine, calectrine, proteine C kinase...) et les modifient → exocytose de l'hormone accompagnée de la neurophysine et du Co-peptide.

Une fois l'hormone, sa neurophysine et son co-peptide dans la circulation générale, le co-peptide subit des dégradations, ce qui diminuera sa concentration plasmatique. (sa quantité n'est plus égale à celle de l'hormone et neurophysine).

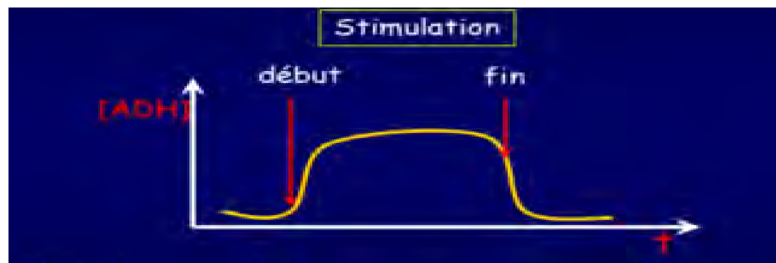
- Etude de l'ADH :

L'ADH ou Vasopressine est une hormone qui agit sur les reins pour contrôler la diurèse→ Antidiurétique.

1) Mode de libération de l'ADH et mode de stimulation des neurones à ADH :

En général, toutes les hormones sont libérées selon le mode pulsatile (la concentration plasmatique de l'hormone est d'abord très basse, puis y a une libération massive et rapide de l'hormone par les cellules productrice → Augmentation de la concentration plasmatique de l'hormone→ La concentration retourne à l'état initial) ceci est schématisé sous forme de pic.

Mais l'ADH fait partie des hormones suivant un autre mode de libération → Le **mode tonique.**



Au niveau du plasma, la concentration de l'ADH est très faible (= ADH libérée très faiblement), après une stimulation → Libération de l'ADH→Augmentation de la $[ADH]_{plasmatique}$, cette stimulation se poursuit pendant quelque temps provocant toujours la libération de l'hormone → Libération TONIQUE (soutenue/ durable/continue/ monotone).

Une fois la stimulation arrêtée→ la $[ADH]_{plasmatique}$ revient à sa [ ] initiale.

-Ce qui détermine le mode de libération est le mode de stimulation :

a) La stimulation synchrone :

On stimule tous les neurones producteurs d'une Hormone H en même temps → ils libèrent en même temps leurs contenus→ augmentation rapide de la [] de l'hormone.

Remarque :

même si la stimulation persiste, ces neurones ne pourront pas continuer à libérer +++ d'hormones, car ils auront vidé leur stock, il leur faut donc du temps pour en synthétiser puis les libérer → concentration plasmatique de l'hormone changeant sous forme de pic, c'est la Libération pulsatile.

b) La stimulation asynchrone :

Dans ce cas, les neurones sont stimulés de façon séquentielle (les uns après les autres), donc plus la stimulation persiste, plus elle touche d'autres neurones qui à leur tour libéreront aussi leur contenus→ la libération persiste = mode tonique.
Cette stimulation est aussi aléatoire (les neurones à stimuler ne suivent pas un ordre précis)

Remarque :
Si la stimulation dure plus qu'il ne le faut, la libération s'arrête car tous les neurones ont été stimulés donc plus de contenu hormonal à libérer.

2) ADH plasmique :

-La $[ADH]_{plasmatique}$ est très faible = (1-20 pmole/l) (10^{-12}), malgré le fait qu'elle soit libérée après être stockée dans la posthypophyse.
→ Cette faible concentration plasmatique reste efficace pour agir sur ses cellules cibles.
À cause de sa faible concentration plasmatique, le dosage de l'ADH doit être très sensible donc fait grâce à des équipements couteux…
Parmi les méthodes de dosage de l'ADH, il y a la RIA (radio-immuno-assay = Radio immuno dosage) utilisant des anticorps spécifiques à l'ADH, et de la radioactivité pour faciliter la détection des basses concentrations de l'hormone.
-L'ADH est sous deux formes en équilibre :
1-Libre.
2- Liée aux plaquettes sanguines. (l'ADH ne se lie donc pas à une protéine mais à des cellules).

Remarque :

Il faut toujours effectuer un dosage de plaquettes sanguines lors d'un dosage d'ADH.

Car certaines maladies modifient le nombre de plaquettes sanguines, ce qui induit la variation de la concentration de l'ADH (x5). Dans ce cas, le problème ne se pose pas au niveau de l'ADH → seul un nombre de plaquettes normal en présence d'un dosage d'ADH anormal affirme que la pathologie est au niveau de l'ADH.

- La demi-vie de l'ADH = 5 à 15 min. (sa demi-vie est courte car elle est éliminée par les urines, ou dégradée par les protéases, étant de bas poids moléculaire).

3) Physiologie et mécanisme d'action moléculaire de l'ADH au niveau du rein :

-Physiologie d'action moléculaire de l'ADH au niveau du tube collecteur et du néphron :

L'ADH dans la circulation générale, agit sur plusieurs tissus contenant sur leurs cellules, les récepteurs à ADH.

Parmi ces deniers, le tissu rénal et exactement dans la partie terminale du néphron (unité fonctionnelle et anatomique du rein) = tube collecteur.

Le tube collecteur est tapissé par un épithélium dont les cellules sont au contact du milieu extracellulaire puis le vasculaire par le biais de leur pole basal, et au contact de l'urine (dans la lumière du tube collecteur) par leur pole apical.

Les récepteurs membranaires de l'ADH sont situés dans la région basale des cellules tubulaires (du tube collecteur), sur lesquels il se fixe → stimulation de la réabsorption de **l'eau libre (pas d'ions, seul les H_2O seront transportés)** → Transfert de l'eau libre des urines en fin de formation vers le compartiment vasculaire → **Volume urinaire réduit** sans modifier la quantité des substances qu'ils contient → **Concentration des urines** → **Osmolalité urinaire augmentée**.

-Pour que l'eau puisse être transférée, elle doit parcourir la cellule épithéliale par le biais du pole apical, et en ressortir par son pôle basal.

Au niveau du pole apical des cellules épithéliales, il y a des protéines transmembranaires appelées **aquaporines 2**, chaque aquaporine ne fait passer qu'une seule molécule d'H_2O à chaque fois mais ceci se fait très rapidement et peut arriver à **3 MILLIARD d'H_2O transportées par seconde par les aq2**.

Une fois dans la cellule épithéliale, les H_2O sortent de cette dernière par le biais des **aquaporines 4** transmembranaires situées dans la région basale.

-Différences entre les deux aquaporines :

-La biosynthèse de **l'aquaporine 2** est stimulée par l'ADH. (ADH présent → augmentation du nombre d'**aquaporine 2** sur la membrane du pole apical).

-La biosynthèse de l'**aquaporine 4** est indépendante de l'ADH→ les **aquaporines 4** ont une biosynthèse **constitutive**. (Synthétisée toujours de la même quantité).

Mécanisme d'action moléculaire d'ADH au niveau du tube collecteur et du néphron :

L'ADH se fixe sur ses récepteurs membranaires dans la région basale des cellules épithéliales qui sont les **V_2R (composés de 370 AA)** →Activation de la voie de signalisation de **l'adénylate cyclase**→ Transformation de l'ATP en AMP_c→ [AMP_C] augmente →2 AMP_c se fixent sur chacune des 2 s u régulatrices de la PKA (Protéines Kinases AMP_c dépendantes) (La PKA est un tétramère constitué de 2 s u catalytiques et 2 s u régulatrices) → séparation des 4 s u de la PKA → activation des 2 s u catalytiques → les 2 s u catalytiques phosphorylent les facteurs de transcriptions TF sur leurs thréonines ou sérines (Pr cytosoliques) → FT quitte le cytosol et pénètre le noyau→FT se fixe sur des séquences d'ADN se situant sur la région régulatrice du gène codant pour l'**Aquaporine 2** →Liaison de l'ARN polymérase 2 à l'ADN→ transcription du gène augmentée → expression du gène activée → synthèse de l'ARN_m qui quitte le noyau en direction du cytosol et se fixe sur les ribosomes du RE → Synthèse de l'aquaporine 2 → adressage au niveau de golgi → transport vésiculaire jusqu'à la membrane apicale → fusion de la membrane vésiculaire et plasmique → **aquaporine 2** s'intégrant à la membrane plasmique.

Remarque :

Sachant que **l'aquaporine 2** est un homotétramère , l'ADH stimule donc :

1)- la transcription des monomères.
2)- l'assemblage des monomères. (Se fait au niveau de la lumière de RE, grâce à des protéines d'association telles que les **chaperonnes**)
3)- l'adressage du tétramère.
(C'est un homotétramère dont chaque monomère est constitué de **6 passages membranaires** → régions N et C terminales du coté cytosolique)

L'ADH, agit aussi sur la biosynthèse d'autres protéines comme : **l'AQP3 (donc ADH dépendante),** le Na-K-Cl Co-transporteur (**NKCC2**), les **transporteurs de l'urée**.

4) Autres actions de l'ADH :

Il agit sur d'autres tissus, comme :

A)-**Muscles lisses des vaisseaux sanguins**, et plus exactement sur les fibres musculaires lisses dont il provoque la contraction=vasoconstriction → augmentation de la pression artérielle.

Remarque : l'ADH, peut augmenter la Pression Artérielle aussi par le biais de la réabsorption de l'eau libre des urines → transfert de l'eau libre vers le compartiment sanguin → **AUGMENTATION DE LA VOLEMIE** → Augmentation de la pression artérielle.

B)- **Foie :** en stimulant la glycogénolyse (a un effet hyperglycémiant).

C)- **Plaquettes sanguines** : favorisent l'adhésion plaquettaire.

D)- **Certains neurones du SNC qui sont impliqués dans la régulation de la pression artérielle, et de la fréquence cardiaque :** par le biais de la transmission synaptique.

Remarque : l'ADH peut intervenir pour régler la pression artérielle en utilisant les centres supérieurs. (= 3eme mécanisme)

-Dans ces tissus, on trouve un autre type de récepteur à l'ADH, qui est le **V_1R (418 AA)**, ce V_1R une fois couplé à l'ADH, active une autre voie de signalisation qui est ***la voie de la phospholipase C beta (médiée par la Gq/11)*** dont les deuxièmes messagers sont : **Le DAG, l'IP3, et le calcium.**

-Le V_1R et le V_2R sont codés par des gènes différents.

E)- **l'ADH intervient dans le comportement social,** et plus précisément sur le comportement amoureux.

-Détails en plus :
Expérience faite sur les campagnols (rongeurs) de deux types différents :
-Campagnols des prairies : fidèles envers leurs femelles.
-Campagnols dans les montagnes : Infidèles.
L'expérience a montré que :
Les campagnols des prairies contrairement à ceux des montagnes possèdent '**un pallidum ventral'** dans le SNC, dans lequel il y a des neurones à récepteurs d'ADH de fidélité, si cette région se lèse→ infidélité, les campagnols des prairies sont aussi munis d'une **amygdale médiane** dans leur SNC, qui comporte des neurones à récepteurs à l'ADH, permettant d'assurer la protection des petits par le male.

F**)- Neurones antéhypophysaires produisant l'ACTH** (par le biais des neurones à ADH, dont les axones se terminent dans la tige pituitaire) :

L'ADH stimule la libération de l'ACTH en se fixant sur des récepteurs de type **V_3R (424 AA),** qui activent également **la voie de la Phospholipase C beta (médiée par la Gq/11).**

G)- l'ADH induit aussi une activation du : - Canal épithélial sodique (ENac).
- Canal chlorure CFTR (sensible à l'AMPc).

E)- Il inhibe la réponse inflammatoire des cellules du tube collecteur induite par le LPS des bactéries par un mécanisme faisant intervenir la PP2A et un canal CFTR fonctionnel (la CFTR induit la mucoviscidose si son gène est muté).

5) Régulation de la libération de l'ADH :

A)-Facteurs stimulateurs de la libération d'ADH :

1-Hypertonie plasmatique : élévation de l'osmolalité plasmatique

-L'osmolalité d'une solution = la capacité de la solution à retenir l'eau (elle attire l'eau et le retient), elle est équivalente à la concentration des substances chargées dissoutes dans ce milieu.

-Les molécules électriquement chargées telles qu'elles soient ont la capacité de fixer des molécules d'eau une fois mises en solution.

- Plus un compartiment est riche en substances chargées électriquement, plus il attire des H_2O.

Ex : le Na^+ attire 8 molécules d'eau.

-On peut mesurer l'osmolalité plasmatique avec des équipements particuliers, ou bien la calculer grâce à **la formule empirique : 2[Na^+] $_{plasmatique}$ + Glycémie + Urémie**

Donc on peut avoir la valeur de l'osmolarité plasmatique à partir de la natrémie (concentration du Na+ plasmatique), de la glycémie et de l'urémie.

→ **L'osmolalité plasmatique = 285-290 mOsm/Kg H_2O (constante biologique)**.

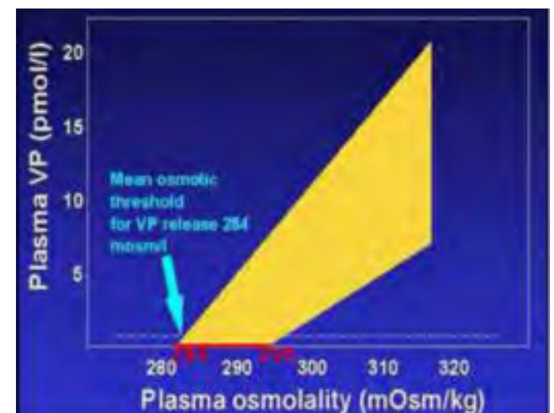
Si la concentration des substances dissoute dans cette solution augmente, le pouvoir osmotique augmente aussi, provoquant une hypertonie plasmatique et donc le corps réagit pour le remettre dans les normes, soit en baissant la quantité des substances (séquestration, élimination…) (qui est très lente car il y a des milliers de substances différentes), soit en **augmentant la volémie** (RAPIDE et convient à toutes les molécules plasmatiques) **par le biais de l'ADH** → Hypertonie plasmatique diminuée.

Donc : L'hypertonie est le plus important stimulateur de la libération d'ADH.

-Relation linéaire entre la [ADH] $_{plasmatique}$ et l'osmolalité plasmatique :

Lorsque l'osmolalité augmente → libération d'ADH → Augmentation de la [ADH] $_{plasmatique}$.

Cette relation linéaire ne prend pas la forme d'un droit mais d'**une surface,** car pour la même valeur d'osmolalité on peut trouver diverses valeurs de [ADH] $_{plasmatique}$, variant selon les individus.



➔ Le seuil osmotique de la libération d'ADH = 284 mOsm/kg

Explication : il y a tout le temps une libération d'ADH pour assurer une volémie et osmolalité normale, même si c'est en très faibles quantités, donc à **283 mOsm/Kg** il n'y a pas de stimulation de libération d'ADH → **la stimulation ne commence que lorsque l'osmolalité plasmatique atteint la valeur de 284 mOsm/Kg.**

-Comment l'hypertonie stimule la libération de l'ADH ? (=Comment les neurones à ADH des noyaux supraoptiques, et para-ventriculaires vont-ils être informés de ce qu'il se passe au niveau périphérique ?)

-Ces neurones sont informés de l'hypertonie plasmatique grâce aux osmorécepteurs, qui sont des cellules ou des fibres nerveuses sensibles à l'hypertonie plasmatique, ces osmorécepteurs se situent au niveau du foie et précisément dans la veine porte.

Donc : hypertonie plasmatique → Dépolarisation des osmorécepteurs hépatiques→ Propagation de la déploration jusqu'au centre osmorécépteur de l'hypothalamus à travers des ganglions nerveux, et ce centre osmorécepteur va donc informer les noyaux NPV et NSO qui lui sont très proches.

Remarque :

Pour corriger l'hypertonie plasmatique (= hémoconcentration), l'organisme peut agir de deux façons différentes :

1)- Par l'intermédiaire de l'ADH (à partir de 284 mOsm/kg) ;

si ce mécanisme n'apaise pas cette hypertonie plasmatique, il y a :

2)- Déclenchement la **sensation de soif** (à partir de 285 mOsm/kg) → consommation d'eau → augmentation de la volémie → Hémodilution. (Le centre de la soif se trouve à proximité du NPV et des osmorécépteurs centraux)

-Hypervolémie= Hémodilution = hypotonie plasmatique (=Osmolalité plasmatique basse)
-Hypovolémie= Hémoconcentration = hypertonie plasmatique (=Osmolalité plasmatique Haute)

2-Baisse de la Pression Artérielle :

Une variation supérieure ou égale à 2 % est capable d'induire une stimulation de la libération d'ADH.

Il existe des barorécepteurs périphériques (cellules ou fibres nerveuses sensibles à la PA) dans la région cardiaque au niveau de la crosse de l'aorte et au niveau du sinus carotidien. Ils sont dépolarisés lors de la diminution de la PA → dépolarisation propagée jusqu'à l'hypothalamus par le biais de fibres nerveuses appartenant à deux nerfs crâniens (9= glossopharyngien et 10= vague) → stimulation de la libération de l'ADH→ Vasoconstriction → augmentation de la volémie → augmentation de la PA.

3-Hypovolémie :

Hypovolémie= hémoconcentration= hypertonie plasmatique.
Il y a des volorécepteurs (fibres nerveuses sensibles à la volémie) au niveau de l'oreillette gauche du cœur.
Ces volorécepteurs sont dépolarisés lorsque la volémie baisse et conduisent les dépolarisations jusqu'à l'hypothalamus par le biais du nerf vague→ stimuler la libération d'ADH→ réabsorption d'eau libre de l'urine → Hypervolémie.

4-Autres :

-Hormones : Angiotensine II, IL6, OCT ; stress, nausées et vomissements, les manipulations du contenu abdominal (lors d'une chirurgie digestive), nicotine/ médicaments agissant sur le SNC : psychotropes/ Médicament diminuant l'hyperTG : fibrates.

B)-Facteurs inhibiteurs de la libération d'ADH :

1-Le froid.
2-L'alcool.
3-L'éthanol.
4-Des hormones :

-**Cortisol** : Hypercorticisme, ou hypercortisolémies :

Les neurones à ADH dont la terminaison est dans la tige pituitaire libèrent leur contenu dans système porte HH→ Antéhypophyse→ production d'ACTH→ l'ACTH utilise la corticosurrénale comme amplification secondaire pour la production de cortisol → Cortisol dans la circulation générale à concentration augmentée → Feedback négatif → Inhibition de la libération d'ADH.

-ANP/ANF : peptide natriurétique atrial, synthétisé par l'oreillette (le cœur est donc une glande endocrine), il agit au niveau du rein pour stimuler l'élimination du sodium au niveau des urines.

-BNP : Brain natriurétique peptide, hormone synthétisée par le cerveau, stimule la natriurèse.

-Apéline : Hormone de nature protéique, synthétisée sous la forme d'un précurseur de grande taille (77AA), dont l'activité est portée par les 17 AA c terminaux, elle fait baisser la voie de l'Adénylate cyclase, donc réduit ou inhibe la sécrétion de vasopressine, fait baisser la PA et augmente la force contractile du cœur.

5-Lithium :

Substance utilisée pour traiter certains cas psychiatriques. (Il réduit les effets de l'ADH en perturbant l'association de l'ADH avec son V_2R).

C)-Facteur dont la présence ne stimule pas la libération d'ADH :

1-Hypotonie plasmatique.

2-Hypertension artérielle.

3-Hypervolémie.

6) Pathologies liées à l'ADH :

a)- Diabètes insipides :

Causés par une insuffisance de production ou d'activité :

Symptômes :
- Polyurie (diurèse>40ml/kg/J cher l'adulte et >100ml/kg/J chez l'enfant
- Polydipsie (boit excessivement).

-Diabète = **Syndrome polyuro-polydipsique,** qui est de deux types :

Si polydipsie + polyurie + glycosurie ➔ Diabète sucré.

Si polydipsie + polyurie ➔ Diabète insipide.

Ces deux types de diabètes présentent les mêmes symptômes, il faut donc **doser la glycémie :**

(**Si glycémie normale +**. polydipsie + polyurie ➔ c'est le diabète insipide).

-Les types de diabète insipide :

1-Le diabète dipsogénique (atteinte centrale due à un dérèglement du centre de la soif, il devient stimulable à une osmolalité de 250mOsm/Kg).

2-DI gestationnel :

Si la femme est vectrice du DI (cause : voir causes congénitales du DI périphérique), au cours de sa grossesse ; son placenta synthétisera une protéase qui détruit spécifiquement l'ADH= vasopressinase → ADH diminué → Plus d'équilibre entre le nombre de récepteurs à l'ADH et l'ADH → développement du syndrome polyuro-polydipsique **transitoire** (**gestationnel**).

Il y a aussi : **La potomanie** (= Syndrome polyuro-polydipsique + troubles de comportement), qui ressemble au diabète insipide cliniquement, mais pas étiologiquement.

- Causes :

1- **Diabète insipide central ou crânial ou neurogène ou hypothalamique** :

D'origine hypothalamique (défaut de production) de cause :

a)-Congénitale ou primaire :

-Mutations du gène codant pour l'ADH (3 exons + 2 introns) : AA remplacés par d'autres, pouvant siéger dans la région de l'ADH, ou de la neurophysine (perturbe la maturation et l'adressage de l'ADH)→ ADH inactivé, c'est les mutations inactivatrices.

-Syndrome de Wolfram : maladie complexe : DI + Diabète sucré + troubles visuels et auditifs, dû à la mutation de deux gènes.

b)-acquise ou secondaire :

Dues à des maladies qui se développent au niveau du SNC, plus précisément dans l'hypothalamus, elles détruisent les neurones hypothalamiques à ADH ainsi que d'autres ; EX :

-Maladies infectieuses : encéphalites, méningites, traumatismes crâniens.
-Suite à des traitements chirurgicaux au niveau du SNC.
-Radiothérapie.

Remarque : pour que le syndrome polyuro-polydipsique apparaisse, faut que 80% des neurones à ADH soient détruits.

2- **Diabète insipide périphérique ou néphrogénique :**

Dû à l'absence de la réponse rénale dont la cause est soit **:**

a)-Congénitale génétique :

-Mutations du V2R (qui est composé de 7 passages transmembranaires) pouvant affecter n'importe quel segment de ce dernier, dont la plus importante est la mutation de l'Arginine 137 qui est remplacée par l'histidine → Récepteur inactif.

Remarque : si cette dernière est substituée par un autre AA la protéine devient hyperactive.

Le gène codant pour la V2R se trouve sur le Chromosome X→ maladie apparaissant uniquement chez les garçons.

-Mutation du gène codant pour l'AQP2, qui n'est pas lié à X, peuvent siéger sur le domaine extracellulaire, membranaire ou intracellulaires.

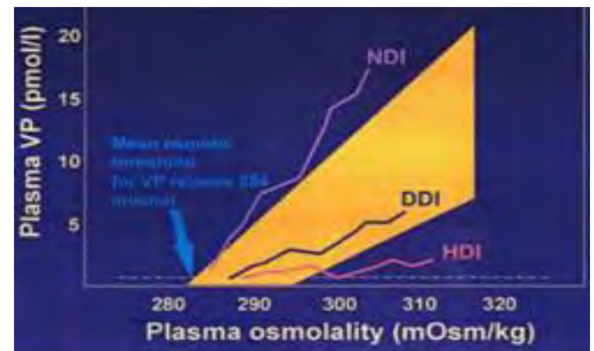
b)-Acquise secondaire : par destruction du rein à cause de plusieurs maladies tel que la tuberculose.

-Exploration :

Par le dosage de l'ADH plasmatique + Osmolalité plasmatique

Interprétation :

1. Osmolalité plasmatique élevée + ADH basse → DI crânial.
2. Osmolalité plasmatique élevée + ADH élevée → Diabète néphrogénique (périphérique).
3. Osmolalité plasmatique normale + ADH normal → trouble du centre de la soif → DI Dipsogénique.



Si l'examen d'ADH plasmatique n'est pas disponible, on utilise alors un test dynamique de stimulation de la libération de l'ADH **Test de la soif, ou test de restriction hydrique** **(pour provoquer la libération d'ADH donc L'hypertonie)** :

Inconvénients :

-Longue durée : 8 à 10 heures.
Peut être dangereux : on prive le patient d'eau pendant 10 heures→ pas de consommation d'eau + polyurie → pertes d'eau non **compensées.**
-Il ne doit ni fumer ni prendre de café.
-Alimentation pauvre en eau.
➔ Arrêt immédiat de l'épreuve si :

1) Le malade présente des signes de déshydratation,
2) Il perd 2kg pendant l'épreuve. (2L urinés sans compensation = 2kg perdus).

Processus :

On recueille les urines du patient, on **dose la densité urinaire** (équivalent de l'osmolalité urinaire) **(si on n'arrive pas à doser la densité urinaire ou l'osmolalité urinaire, on mesure alors la natriurèse) + plusieurs prélèvements sanguins** (par une seule piqûre) pour doser la natrémie et du coup avoir à peu près la valeur de l'osmolalité plasmatique.

Remarque : On peut raccourcir l'épreuve en provoquant une hypertonie (perfusion avec du sérum hypertonique).

Résultats :

1)-Sujet sain : le volume des urines baisse→ concertation des urines (par augmentation de leur concentration) →Hypertonie plasmatique.

2)-Sujet ayant un DI dipsogénique : même comportement que le sujet sain.

3)-Sujet ayant un DI : diurèse élevée→ osmolalité urinaire basse→ osmolalité plasmatique élevée→ (Natrémie augmente chaque 2h) ➔ ce sujet a un DI, et **pour reconnaitre le type de DI, il faut lui administrer de l'ADH** → si : l'ADH n'a pas agi→ DI périphérique, et dans le cas contraire c'est un DI central.

4) Sujet ayant la potomanie : pendant l'épreuve le sujet présente des troubles de comportements.

b)- SIAD (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) :

Causés par un excès de production ou d'activité, qui peut être dû à :

-Tumeur induisant un excès de synthèse.

-Taux normal d'hormones, mais les R fonctionnent en permanence (même en l'absence de leurs H) ➔ excès d'activité.

Clinique :

-Oligurie (le malade urine peu, et boit peu).

-Symptômes neuromusculaires :

- Souffrances musculaires tel que : Crampes, fatigabilité…
- Signes neurologiques : céphalées, nausées, vomissements, confusion mentale, pouvant aller jusqu'au coma.

Cause : Excès de production d'ADH → Excès de réabsorption d'eau au niveau du rein → augmentation de la volémie plasmatique et donc diminution de la concentration des éléments du sang, dont le plus important : Le Na^+ = hyponatrémie (< 140méq /L) → perturbation des processus de dépolarisation membranaire au niveau des cellules électriquement excitables (les neurones, les muscles, et quelques glandes)→ souffrances musculaires…

-Exploration :

Dosage de l'ADH plasmatique → on trouve le plus souvent **mais pas toujours** des taux élevés d'ADH.

Si on n'y arrive pas, on dose la natrémie (reflet de l'osmolalité plasmatique)→ Natrémie basse.

-On réalise un test dynamique de freination = épreuve de surcharge hydrique.

Le test de freination :

On fait boire au malade au moins de 30min (20ml d'eau/ kg de poids corporel) durant plusieurs heures.

Et on mesure : 1)-la diurèse.

2)-l'osmolalité urinaire (ou la densité des urines (grâce aux bandelettes urinaires)).

3)-L'osmolalité plasmatique (ou la natrémie).

-Résultats :

-Sujet sain :

4h après la prise d'eau → élimination de 90% du volume d'eau pris, donc :

a) urines diluées = osmolalité urinaire basse (< 100mOsm/kg) = densité urinaire basse = natriurie basse.
b) Osmolalité plasmatique dans les valeurs physiologiques, ou bien légèrement basse.

-Sujet ayant un SIAD :

4h après la prise d'eau → élimination de 40 à 50% du volume d'eau pris, donc :

a) Urines anormalement concentrées (>300mEq/l)
   Explication : il a bu beaucoup d'eau et il a beaucoup d'ADH donc il y a eu réabsorption d'eau → urines concentrées).
b) Osmolalité plasmatique basse (<280 mOsm/kg), ou bien hyponatrémie (< 130méq/L)
   Explication : il produit beaucoup d'ADH, donc absorbe beaucoup d'eau, donc : territoire vasculaire dilué = osmolalité plasmatique basse).

- Causes :

1-Acquises/secondaires :

A)- Les tumeurs :

1-Les tumeurs hypothalamiques :

-Siègent au niveau des noyaux NPV et NSO, et engendrent un excès de synthèse par production permanente d'ADH. (Les cellules tumorales ne subissent aucune régulation).
-Identifiable par radiologie (de la région de la selle turcique).
→ Si la cause n'est pas une tumeur hypothalamique, c'est donc une tumeur ectopique :

2-Les tumeurs ectopiques : (en dehors de l'hypothalamus)

-Dans le poumon : on y trouve des carcinomes bronchiques à petites cellules. (Ces cellules bronchiques sont tumorales et donc commencent à exprimer le gène codant pour l'ADH, qui dans le cas normal est réprimé)
→ Si ce n'est pas une tumeur pulmonaire, on cherche donc plus loin : Thymus puis pancréas puis duodénum…**tous les organes peuvent être le siège de tumeurs hypersécrétantes d'ADH**.
Ps : Lorsqu'il s'agit d'une tumeur **ectopique**, les symptômes du SIAD sont qualifiés de ''**syndrome paranéoplasique**''.

B)-Les maladies pulmonaires : Pneumothorax, mucoviscidose, tuberculose…

C)-Anomalies du SNC.

D)-Causes médicamenteuses ou iatrogènes :

Chlorpropamide, Fibrates (pour traiter les excès de TG), cyclophosphamides, antidépresseurs : toutes les classes, SSRI, venlafaxine…

E)-substances toxiques :

1-Porphyries.

2-Insuffisance surrénalienne : l'ADH agit sur l'axe de la corticosurrénale en stimulant la libération de l'ACTH, qui agit sur la corticosurrénale → production de cortisol dans la circulation générale → concentration de cortisol plasmique augmente → Feedback négatif → inhibition de la libération d'ADH.

Et en cas d'insuffisance surrénalienne il y a un hypocorticisme →pas de feedback négatif et donc pas d'inhibition de libération d'ADH→ excès de libération d'ADH.

3-Hypothyroïdie.

2-Congénitales/génétiques :

-Mutation activatrice du gène V_2R :

Arginine 137 substituée par la leucine ou la cystéine → le récepteur V2R actif en permanence.

Hyperactivité du V_2R → réabsorption permanente exagérée d'eau → hypo-osmolalité plasmatique = hyper-volémie plasmatique → pas de stimulation de libération d'ADH (car c'est le cas normal)→ **ADH plasmatique basse**.

- Etude de l'Ocytocine :

1)-Actions physiologiques de l'Ocytocine chez la femme :

A-Tissus cibles et rôles de l'ocytocine :

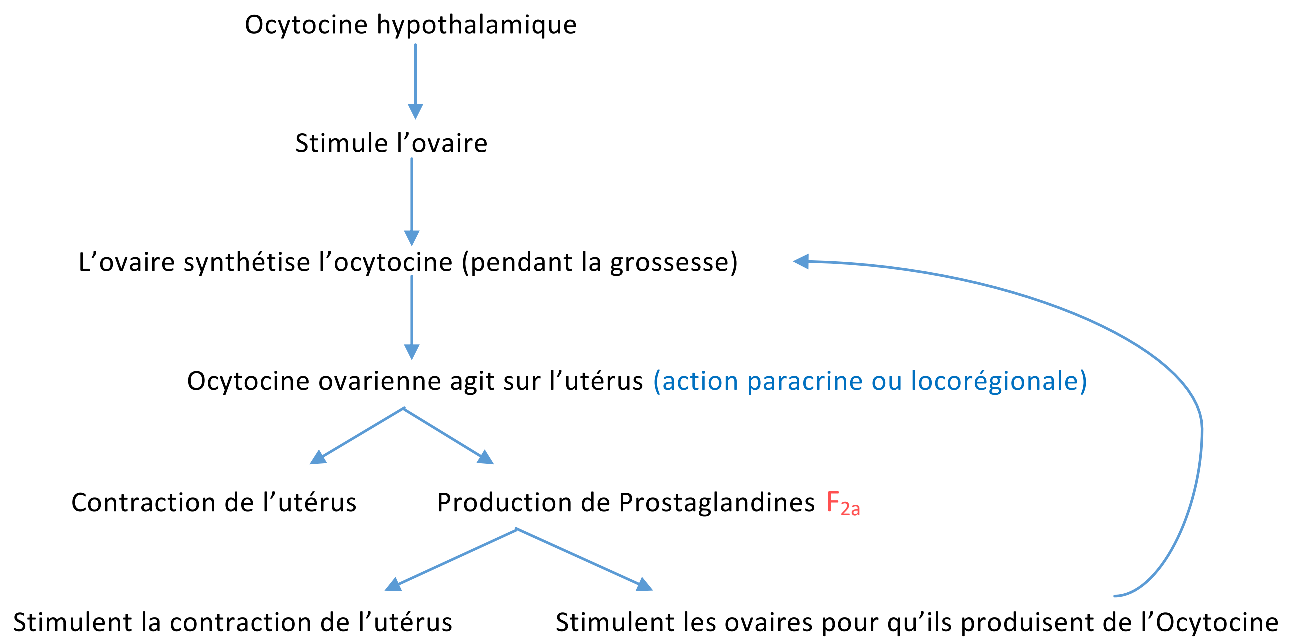
1)-Utérus en fin de grossesse :

Pendant la grossesse deux hormones sont synthétisées : **la Progestérone P_4 et l'œstradiol E_2**.

Vers la fin de la grossesse : la synthèse de P_4 baisse alors que celle de l'E_2 continue à augmenter et donc le rapport P_4/E_2 baisse fortement, ce qui provoque la libération d'Ocytocine. (Donc la diminution du rapport P_4/E_2 est le facteur de stimulation de la libération d'Ocytocine).

Alors l'Ocytocine est libérée en grandes quantités vers la fin de la grossesse, pour déclencher l'accouchement, elle est responsable des phénomènes de parturition ou travail, en agissant sur l'utérus gravide et plus précisément sur le muscle utérin lisse qui est le myomètre et provoque sa contraction ➔ accouchement. (Action mécanique de l'ocytocine)

2)-Ovaires :



La stimulation des ovaires par les F_{2a} provoque l'augmentation de la production de l'ocytocine et donc l'augmentation des contractions de l'utérus et la production de quantités de plus en plus grandes de prostaglandines, qui par la suite stimuleront les ovaires pour synthétiser plus d'ocytocine dans un prochain tour.

➔ Il existe donc une **amplification réciproque** entre l'utérus et les ovaires, induisant à chaque fois l'augmentation de la production d'hormones et des contractions utérines de plus en plus fortes jusqu'à ce qu'elles atteignent le seuil et induisent l'accouchement. C'est donc un cycle vertueux qui permet l'accouchement.

Remarque :

Les prostaglandines sont des molécules informationnelles = hormones, agissant de manière auto ou paracrine (locorégionale), c'est une famille de molécules semblables sur le plan structural et qui sont produites par de nombreux tissus de l'organisme, elles sont synthétisées à partir de l'Acide arachidonique (20C et 4 doubles liaisons).

3)-Glandes mammaires :

Lorsque le mamelon est sucé par le nouveau-né, il y a stimulation des terminaisons sensorielles qui l'entourent, ces dernières se dépolarisent et propagent cette dépolarisation jusqu'à l'hypothalamus, et stimulent donc la libération de l'ocytocine.

Cette ocytocine stimule à son tour les cellules myoépithéliales entourant les canaux galactophores des glandes mammaires et provoque leur contraction →Propulsion du lait maternel jusqu'au mamelon→ libération du lait maternel ➨ Action mécanique de l'ocytocine.

L'ocytocine permet l'excrétion lactée qui est la libération du lait maternel, et non pas sa synthèse.

4)-Comportement reproductif : Elle favorise l'accouplement.

5)-Comportement sociaux : L'ocytocine est responsable de la fidélité de la femme vers l'homme, son action est localisée au niveau du noyau accumbens chez les campagnols et au gyrus denté de l'hyppocampe chez l'homme.

Elle favorise également les liens mère-enfant et père-enfant, en agissant sur une autre région du SNC qui est la substance grise périaqueducale.

6)-Rôle dans la mémorisation : C'est une hormone qui efface les mauvais souvenirs des actions qui se sont produites lors de la sécrétion de l'ocytocine en grandes quantités (phénomènes douloureux, tel que l'accouchement).

7)- Hormone Antistress.

-Actions physiologiques de l'Ocytocine chez l'homme et la femme :

Attachement social.
Récompense : L'ocytocine est une hormone qui intervient dans la sensation du plaisir.
Endorphines.
Addiction aux drogues.
Pour traiter les phénomènes d'addiction, il faut rompre le lien entre l'acte et la sensation du plaisir, en utilisant l'ocytocine (recherches en cours).

2)-Actions physiologiques de l'Ocytocine chez l'homme :

-Régule la spermatogenèse : Agit sur les tubes séminifères des testicules où sont stockés les SPZ au cours de la spermatogenèse, et provoque leur contraction pour expulser leur contenu en SPZ (rôle mécanique).

3)-Régulation de la libération de l'Ocytocine chez la femme :

Les facteurs de stimulation :

1)- Tétée : Stimulation des terminaisons sensorielles du pourtour du mamelon.
2)- Parturition : déclenchée par la baisse du rapport P_4/E_2.
Ces deux facteurs stimulent la libération de l'ocytocine de façon synchrone, donc l'hormone est libérée de manière pulsatile.
3)- Stress
4)- Coït (accouplement)
5)- Dilatation vaginale (reflexe de Ferguson)
Ces 3 facteurs stimulent la libération de l'ocytocine de manière asynchrone et aléatoire et donc l'hormone sera secrétée de façon tonique.

Les neurones sont différents dans ces deux cas.

4-Pathologies liées à l'Ocytocine :

1-Si l'ocytocine est non fonctionnelle, ou en petite quantité → l'accouchement ne se déclenche pas → Dépassement de terme = grossesse prolongée.

Traitement :

1)-Injection des quantités nécessaires d'Ocytocine (Syntocinon), ou bien ;
2)- Administration d'Anti-progestérone (Anti corps de progestérone ou bien des antagonistes, pour réduire la quantité de progestérones actives → stimulation de la libération de l'ocytocine).

2-Excé d'ocytocine → accouchement prématuré.

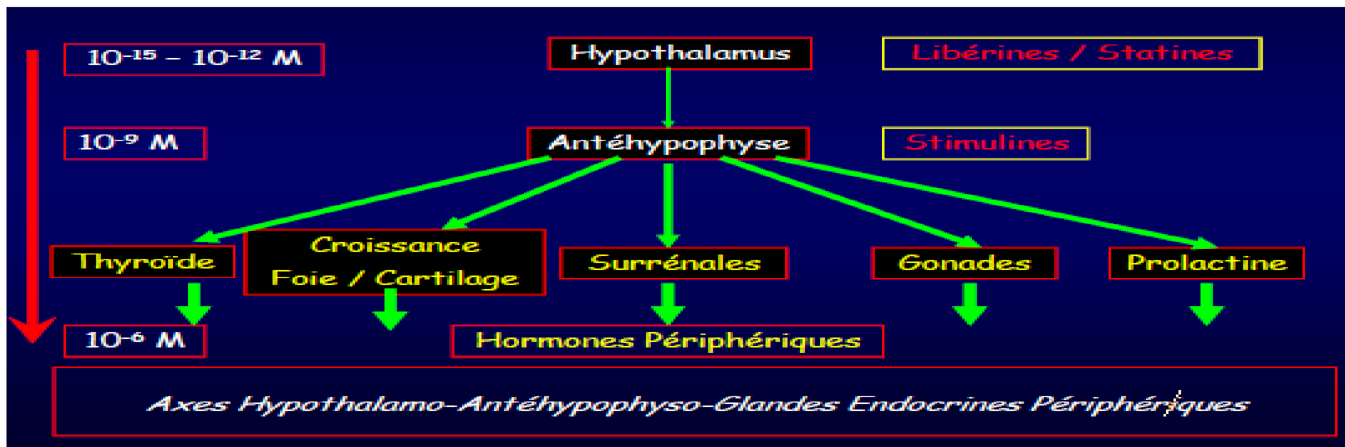
Traitement : 1)-Administration de P4 (pour calmer l'utérus). Ou bien ;
2)- Administration d'Anti-Ocytocine (anticorps ou antagonistes de l'Ocytocine).

Ocytocine / autisme / Anorexie mentale :

-L'autisme est un trouble du comportement social (de la communication) qui peut être traités dans le futur par l'administration d'Ocytocine (70% des malades guéris), sauf que la durée du traitement n'est pas encore fixée.

-L'anorexie mentale (plus fréquente chez les femmes) : est un trouble du comportement, (les sujets ne mangent pas), peut être traitée dans le futur par l'utilisation de dérivés synthétiques de l'ocytocine.

Les axes Fonctionnels Hypothalamo-Antéhypophyso-Glandes endocrines périphériques



Remarque : Chaque axe possède ses propres neurones.

Nomenclature :

-Il y a deux types d'hormones hypothalamiques dans chaque axe :

-Ceux qui le stimulent = les RH (Releasing Hormone), ou RF (Raising Factor) = **Les libérines**.
-Ceux qui l'inhibent = les IH (Inhibiting Hormone), ou IF (Inhibiting Factor) = **Les statines.**

-Les hormones antéhypophysaires : Les stimulines. Ex sur la thyroïde : **Thyro-stimuline**.

-Passage d'une sécrétion Hypothalamique pulsatile ultradienne à une sécrétion antéhypophysaire circadienne :

1) Axe de la croissance staturale :

Les tissus qui interviennent dans cet axe sont : l'hypothalamus, l'antéhypophyse et le foie.

1-Les facteurs Hypothalamiques (GHRH, Ghreline, SS-14) :

-Deux activateurs:

1) **GHRH (Growth Hormone Realsing Hormone) = Somatolibérine = Somatocrinine:**

Hormone protéique de 44 AA, synthétisée comme toutes les hormones protéiques :
PréproGHRH (108 AA) → élimination du peptide signal (signal peptidase de la membrane du RE) → ProGHRH → Hydrolyse grâce aux maturases du Golgi → 3 peptides dont le GHRH.

Remarque : il y a des maturases qui coupent après 3, ou 4 doublets basiques.

2) **Ghreline:**

Protéine de 28 AA ; Synthétisée sous forme de PréproGhreline de 117 AA.
Caractéristiques structurales : elle porte un AG à 8C sur son 3e AA qui est la serine → Ghreline Acylée.
Elle est aussi synthétisée par l'estomac (ayant d'autres activités).
Moins de 2% de la Ghreline totale plasmatique est acétylé, car la Ghreline une fois dans le sang, est rapidement dégradée par des enzymes plasmatiques qui éliminent l'AG du 3e AA→ La Ghreline devient donc inactive.

Donc la Ghreline est active sous forme paracrine (elle est libérée dans une circulation spécifique (dans la tige pituitaire au contact du système porte), sinon elle serait inactivée par les enzymes plasmatiques dans la circulation générale).
La Ghreline intervient aussi dans le métabolisme énergétique.

-Un inhibiteur :

Somatostatine 14 (SS-14) :

-Peptidoprotéine de 14 AA à 1 pont disulfure.

-Synthèse : Préprohormone de 116 AA → Action de la signal peptidase → Prosomatostatine → Action de la 1 ère maturase → Somatostatine28 (28AA) + un autre peptide → Action de la deuxième maturase (SS28 CONVERTASE) sur la somatostatine 28 → Séparation de la SS28 en deux parties dont l'une est la **SS-14**.

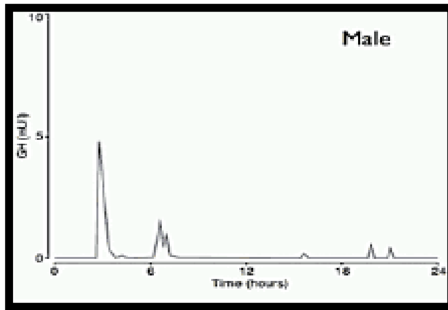
La SS14 libérée au niveau de la tige pituitaire, elle va inhiber 5 types de neurones de l'antéhypophyse qui secrètent la GH (donc la SS-14 est reconnue par 5 types de récepteurs différents).

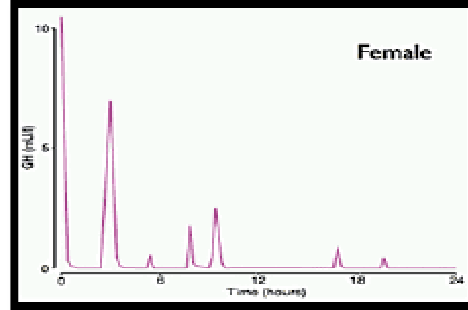
⇨ La SS-14 s'oppose aux effets de la GHRH et de la Ghreline.

2- Le facteur antéhypophysaire La GH :

GH = Growth Hormone =Hormone somatotrope = STH.
Produite par les neurones somatotropes de l'antéhypophyse. (40-50% des neurones antéhypophysaires)
Protéine de 191 AA, possède 2 ponts SS → Structure globulaire.
Elle présente une homologie interne (4 domaines homologues)
Elle est issue d'un gène qui a évolué à partir d'un gène ancestral qui a subi deux duplications successives.

→La libération de la GH se fait selon le mode pulsatile (en pic), et suivant un rythme circadien chez la femme comme chez l'homme. Sauf que le profil de libération de cette hormone (le nombre l'amplitude et le temps de chaque pic...) varie selon le sexe → La libération de la GH suit un **dimorphisme sexuel**





-le pic le plus important de la libération de la GH se produit une heure après le début du sommeil.
-Il y a aussi des pics de GH 2 ou 3h après la prise d'un repas.
→Dans la circulation générale la GH est sous deux formes :
-Libre (10 à 20%) ½ vie : 30 mn.
-Liée à la GHBP (80 à 90%), ½ vie : 10 à 12h.
Les R-GH (récepteur) sont des protéines membranaires à 3 domaines : extracellulaire, transmembranaire, et cytosolique).

En l'absence de l'hormone ces récepteurs subissent une protéolyse entre le domaine extracellulaire et le domaine transmembranaire et perdent leurs domaines extracellulaires qui circuleront dans la circulation générale par la suite.

Le domaine extracellulaire du R-GH une fois libéré, est appelé GHBP, et c'est lui qui lie la GH et la transporte dans la circulation grâce à son site de liaison.

Comme le GHBP représente une partie du GH-R (C'est sa ½ N ter), on dit alors qu'il est synthétisé par tous les tissus cibles de la GH.

→Elle présente une spécificité d'espèce (elle n'est active que chez l'espèce qui l'a synthétisé).

Pour traiter les enfants souffrants d'un déficit en GH, il faut leur administrer plusieurs fois par jours de la GH d'origine humaine = **GH extractible** (extraite des hypophyses de cadavres humains).

Remarque :

L'administration de GH extractible aux patients a engendré l'apparition de la maladie de Creutzfeld Jakob, qui a provoqué leur mort.
C'est une pathologie neurologique qui résulte de la destruction des neurones de l'encéphale, elle confère au cerveau un aspect spongieux ; c'est l'équivalent humain de la maladie de la vache folle.
Origine de la maladie de Creutzfeld Jakob :
Lors de l'injection de GH extractible chez ces patients, la GH n'a pas été purifié complètement il y a eu donc injection de contaminants protéiques aussi, dont la protéine **prion** qui est responsable de la destruction des neurones.
Le prion est une protéine dénaturée ou anormale qui, une fois injectée dans le corps du patient, se colle à d'autres protéines normales et les contaminent. (C'est un agent infectieux).

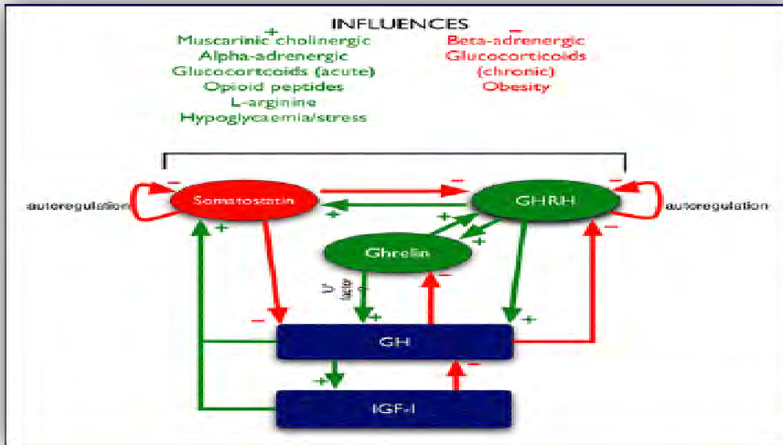
3-Le facteur hépatique l'IGF1 :

L'IGF1 = Insulinelike Growth Factor 1 = Somatomédine C
Protéine de 70 AA produite par le foie et libérée dans la circulation générale pour agir sur ses cellules cibles périphériques.

Elle agit sur des R membranaire (IGF 1-R) de type : Hétérotétramère à activité Tyrosine Kinase (donc fonctionne comme l'insuline).
Elle est présente sous deux formes dans le plasma : Libre < 10% ½ vie : 30min et Liée > 90% ½ vie : 12-18h
Elle se lie à 6 protéines de liaison différentes = les IGFBP, dont l'**$IGFBP_3$** qui assure 75% du transport de l'IGF1, et qui est GH dépendante (sa synthèse est stimulée par la GH)

⇨ Donc la GH stimule la production de deux protéines au niveau du foie : L'IGF1 et l'$IGFBP_3$.

4-Régulation de l'axe de la croissance staturale (régulation de la libération de la GH) :



-Les neurones de la GHRH libèrent la GHRH, qui chemine dans l'antéhypophyse pour stimuler la production de la GH.

-Les neurones à Ghreline libèrent de la Ghreline, qui chemine dans l'antéhypophyse pour stimuler la synthèse et la libération de la GH.

-Les neurones à SS-14 libèrent de la SS-14, qui chemine au niveau de l'antéhypophyse pour inhiber la synthèse et la libération de la GH.

La GH produite par l'antéhypophyse est libérée dans la circulation générale, arrive dans le foie qui produit et libère de l'IGF1 dans la circulation générale→ $[IGF1]_{plasmatique}$ augmente → Feedback négatif sur les centres supérieurs pour inhiber la production de GH → inhibition des facteurs qui stimulent la production de GH, donc inhibition de la production de **GHRH**.

L'IGF1 produit également un feedback positif sur les neurones à SS-14 pour produire de la SS-14.

⇨ Les neurones hypothalamiques communiquent également entre eux **:**

Neurones à GHRH et neurones à Ghreline :

Les neurones à GHRH libèrent leur hormone, qui va stimuler les neurones à GH (antéhypophyse) et les neurones à Ghreline.

La Ghreline agit de même, elle stimule la production de GH et la production de GHRH.

➔ Donc la GHRH stimule la production de GH de deux façons : L'une qui est directe, et l'autre qui est indirecte par le biais de la Ghreline. Et la Ghreline aussi, elle stimule la production de GH, soit directement ou indirectement par l'intermédiaire du GHRH.

Il y a donc une coopération entre ces deux types de neurones.

Neurones à GHRH et neurones à SS-14 :

Les neurones à GHRH stimulent la libération de SS-14 pour freiner la libération de la GH, en même temps qu'ils stimulent la production de GH (par les deux voies),

Les neurones à SS-14 inhibent la libération de la GHRH directement, et inhibent celle de la GH de deux façons : directe, et indirecte par l'inhibition de la libération de la GHRH.

L'hypothalamus est un centre nerveux intégrateur, donc le fonctionnement de ces 3 populations de neurones hypothalamiques est régulé par le bais de neurotransmetteurs issus des neurones de différentes régions du SNC et qui sont au contact de la périphérie.

Ces différentes régions transmettent les informations qu'ils ont reçues de la périphérie à l'hypothalamus, qui va par la suite les intégrer et décider des actions à suivre.

-Exemples de NT :

Les NT inhibiteurs : ACH, Gaba, VIP, bombésine (14 AA).
Les NT activateurs : Dopamine, Noradrénaline, Glutamate, Galanine (29AA).
Remarque : les NT qui inhibent ces neurones, sont en fait des activateurs de l'axe de la croissance et vice versa.

-Exemples d'informations périphériques envoyées à l'hypothalamus, activatrices de l'axe de la croissance :

Jeune
Hypoglycémie
Repas riche en protéines (2à 3h après la consommation).

Remarque :
-Les Protéines stimulent la libération de GH plus que les lipides et glucides.
-L'arginine est l'AA qui stimule le plus la libération de la GH.

Sommeil (1H après le début)
Exercice physique
Stress
H. Thyroïdiennes
Cortisol

5-Mécanisme moléculaire d'action de la GH:

La GH **LIBRE** se fixe sur deux molécules de R :
Elle se fixe par son site 1 sur un récepteur GHR → **Dimérisation du récepteur** (un deuxième récepteur vient se coller au 1 er récepteur et au deuxième site de liaison de la GH) → Activation de GH-R.
Ps : La GH se fixe sur le premier récepteur par le site possédant le plus d'affinité.
Une fois que le récepteur est dimérisé → Il sera reconnu par une protéine cytosolique : La **JAK 2 kinase (Janus Kinase 2)** → Fixation de la JAK Kinase sur le R dimérisé → Activation de la JAK 2 Kinase → Phosphorylation des STAT 5 par la JAK 2 Kinase → Adressage des STAT 5 phosphorylées au noyau → Liaison des STAT 5 phosphorylées sur les sites de régulation de l'expression des gènes (en amont de la région 5') → Activation de la transcription de ces gènes. **(Ex : gène codant pour l'IGF1, gène codant pour L'IGFBP3).**

➔ La STAT est un facteur de transcription, elle active la transcription de quelques gènes (STAT = Signal Transducer and Activator of Transcription)

6-IGF1 endocrine/ Paracrine/ Autocrine :

L'Hypothalamus agit sur l'hypophyse (pituitaire) → Libération de la GH dans la circulation générale → Agit sur le foie → Production de l'IGF1
-L'IGF1 une fois produite par le foie, est libérée dans la circulation générale et se fixe sur son R sur les cellules de ses tissus cibles (tel que les **chondrocytes des cartilages de conjugaison** des os → élongation et croissance des os.
⇨**IGF1 hépatique** → Endocrine.
-La GH libérée après l'action de l'hypothalamus sur l'hypophyse, peut agir également de façon directe sur les chondrocytes, pour les stimuler à produire de l'IGF1 qui va par la suite agir sur ces mêmes chodrocytes.
⇨**IGF1 cartilagineuse** →Action locorégionale (paracrine et autocrine).
Le R de l'IGF1 est un tétramère (a2b2). (Il a une activité tyrosine kinase comme le récepteur de l'insuline) ➔ **L'IGF1 est : insuline Like**.
Au niveau plasmatique, L'IGF1 se trouve sous la forme libre (active) et sous la forme d'un Trimère protéique (IGFBP3 + IGF1 + **ALS**).

7-Autres fonctions de la Somatostatine 14 (SS-14) :

-L'appareil digestif produit la SS-14 :
A)- La muqueuse gastrique :
Son épithélium possède des **cellules D** qui sécrètent la SS-14, pour qu'elle agisse sur des **cellules G** gastriques → Inhibition de la sécrétion de la gastrine. (Action locale)
Ps : La gastrine stimule la libération de la SS-14 par les cellules D.
B)- Les ilots pancréatiques de Langerhans :
A : Production de glucagon.
β : Production d'Insuline.
δ : Production de SS-14, elle **inhibe** la libération des deux hormones précédentes en agissant sur leurs cellules.
C)- La muqueuse intestinale :
Produit des hormones comme la Sécrétine, VIP, CCK…
Produit également de la SS-14 qui va **inhiber** la sécrétion des hormones intestinales.

Remarque :
Le retard de croissance peut avoir plusieurs causes, hypothalamique, hypophysaire, périphérique, hépatique, ou même cartilagineuse.
Excès d'activité de l'axe → Gigantisme (chez les enfants), Acromégalie (chez les adultes ; croissance en largeur), Hypertrophie osseuse des extrémités…
Déficit → Nanisme (chez les enfants)

2) Axe de la prolactine :

1- Les facteurs hypothalamiques (Dopamine, SS-14, GAP et TRH) :

Il intervient par le biais de 4 hormones différentes :

-Les inhibiteurs :

1-Dopamine.
2- SS-14 (cette hormone agit donc sur deux axes, elle inhibe l'axe de la croissance et de la prolactine)
3- GAP (GnRH Associated Peptide) :
A été découvert lors de l'étude du mécanisme de biosynthèse de la GnRH (Gonadotrophine RH).
La GnRH est une protéine de 10 AA (décapeptide) qui agit sur les gonades.
Elle est synthétisée d'abord sous forme de préprohormone → Action de la peptidase signal → Prohormone → Action des maturases → GnRH (10 AA) + **GAP (56AA).**
Rôle du GAP :

Il inhibe la libération de Prolactine.
Il stimule l'axe gonadique (avec une intensité moindre que celle évoquée par la GnRH).

-Les activateurs :

TRH (Thyrotrophine RH = Thyrolibérine) :
Hormone de 3 AA (tri-peptide)
Elle garde toujours la même structure 3D → C'est une protéine d'un point de vue biochimique.
Elle stimule l'axe de la thyroïde, l'axe de la prolactine.
Biosynthèse :
PréproTRH (255AA) contenant 5 copies de l'hormone TRH, dont chacune est précédée par un doublet basique→ Après l'action des maturases, on aura 5 molécules de TRH.
Donc 1 molécule de précurseur donne 5 Molécules de TRH.
C'est un **mécanisme d'amplification**.

2-Le facteur antéhypophysaire : La prolactine (PRL) :

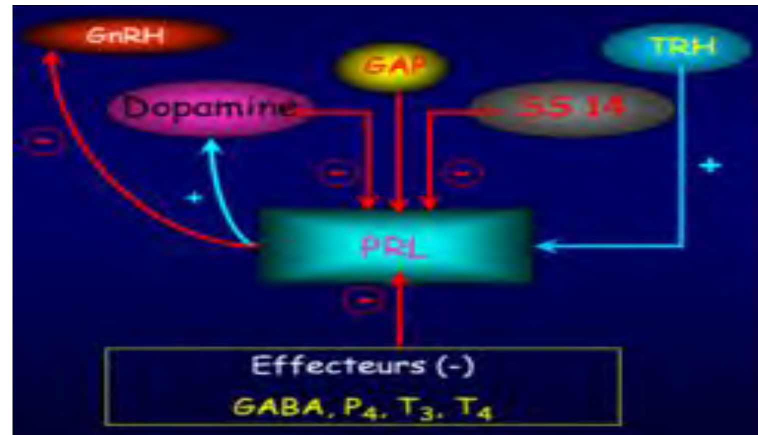
Protéine de 199 AA (3 ponts disulfures) à 4 domaines structuraux homologues → Homologie interne (comme la GH).
A une structure semblable à celle de la GH 48% → Elle est codée par un gène qui a évolué du gène ancestral de la GH. (**La GH et la PRL sont issues de deux gènes qui ont évolué (2 duplications successives) du même gène ancestral**).
Synthétisée par des cellules dites : **Lactotropes** (20 à 25% des cellules antéhypophysaires).
Une fois libérée dans la circulation générale, elle agit **directement** sur ses cellules cibles. (Endocrine)
Elle est aussi synthétisée par les lymphocytes, l'utérus, le placenta, le sein (généralement agit dans ces cas de manière locorégionale).
Intervient après l'accouchement dans la synthèse du lait maternel et dans toutes les situations de développement et de différenciation du sein en agissant sur la glande mammaire en synergie avec d'autres hormones, ex :
-PRL + GH + Cortisol + E_2 + P_4 → Croissance du sein (puberté)
-PRL + Cortisol + Insuline + T_3 → Lactogénèse (synthèse du lait)
-PRL + Cortisol → Galactopoïèse (entretien de la production du lait)
Agit sur la glande mammaire, en se fixant sur 2 types de R membranaires qui sont les R1 (291AA) et les R2 (598AA).
Ces deux R possèdent le même domaine extracellulaire (pour reconnaitre et fixer la PRL), mais ils sont différents sur le plan fonctionnel. (Ils n'induisent pas les mêmes effets).
La fixation de la PRL se fixe sur le R2 → activation de la voie de signalisation JAK/STAT (comme la GH).

Remarque : Les R2 de la PRL et les R-GH sont homologues sur le point structural.

3-Actions Physiologiques de la prolactine :

Elle favorise le comportement sexuel et maternel.
Elle stimule la biosynthèse des protéines hépatiques et la prolifération des hépatocytes (rôle trophique/ mitotique)
Elle agit sur le système immunitaire, pour la production d'AC du lait maternel (AC sécrétoires = IgA) par le mécanisme suivant :
La PRL agit sur les lymphocytes de l'appareil digestif → Migration des lymphocytes B vers les glandes mammaires → Production des IgA dans le lait maternel.

4-Régulation de la libération de la PRL :



Inhibition de la libération de la Prolactine :

-La **dopamine** produite par l'hypothalamus, est libérée dans la tige pituitaire, rentre dans le système porte HH et arrive au niveau de l'**antéhypophyse** → se fixe sur les R lactophores de l'antéhypophyse. (**C'est l'inhibiteur le plus puissant**).
-La SS-14, et la GAP.
-Il y a aussi d'autres facteurs tels que le Gaba, P_4, T_3, T_4.

Activation de la libération de la Prolactine :

-La TRH.
-Autres : la stimulation du mamelon, allaitement, rapports sexuels, exercice physique, stress, froid, hypoglycémie, ocytocine, l'Ag 2, sérotonine, VIP, bombésine, E_2 ...
Les neurones hypothalamiques sont régulés par des signaux provenant d'autres neurones du SNC par le biais de la voie synaptique.

3) Axe de la corticosurrénale :

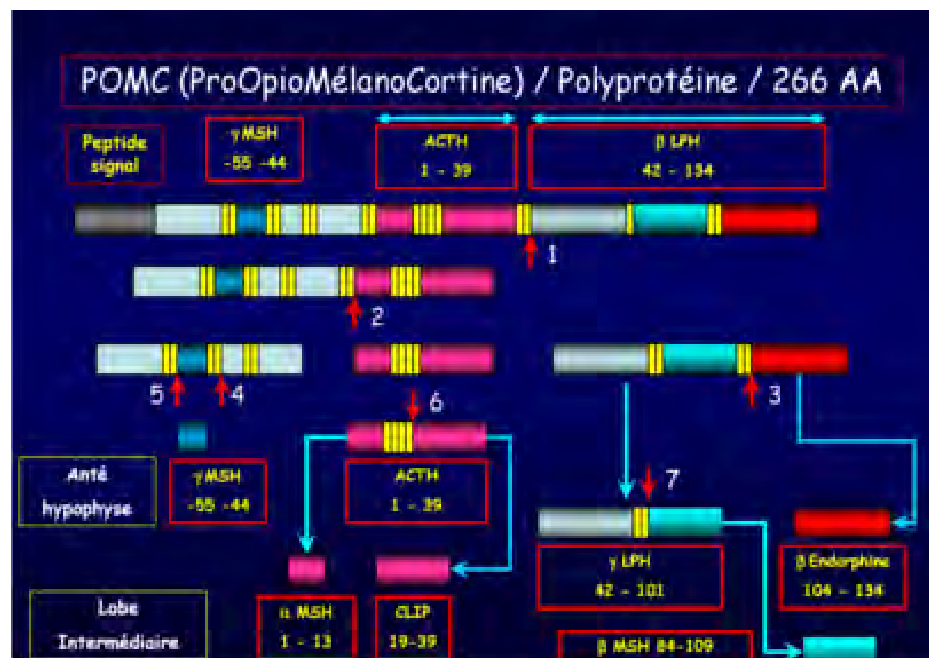
1- Les facteurs hypothalamiques (CRH et ADH) :

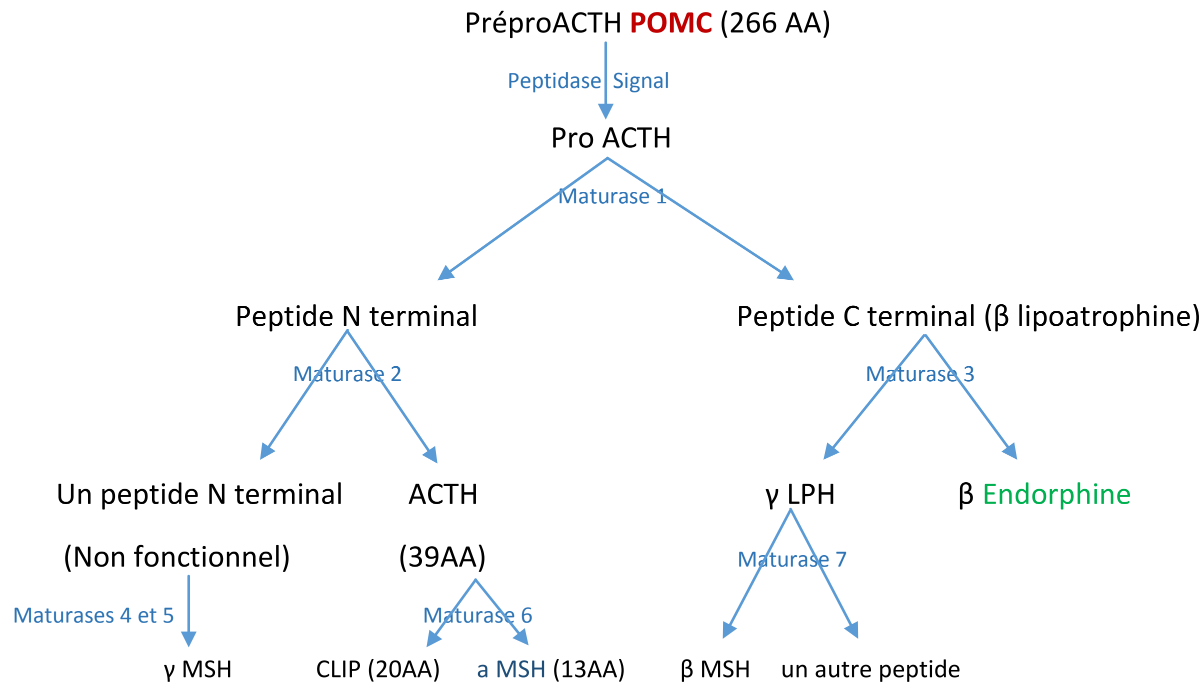
a)- CRH= Corticotrophine RH= Corticolibérine :
Synthétisée sous forme de préprohormone de 194 AA→ Hormone de 41 AA.
La localisation de l'hormone dans le précurseur (préprohormone) est variable d'une hormone à l'autre.

B)-ADH : (Voir avant)

2-Les facteurs antéhypophysaires (L'ACTH et les autres peptides associés POMC : Notion de polyproprotéine :

-ACTH= AdrenoCortico Trophine Hormone = Corticostimuline :
-Hormone protéique de 39 AA.
-Produite par des neurones dits : Corticotropes (15 à 20% des neurones antéhypophysaires).





-L'Endorphine diminue les sensations de douleurs.

-L'alpha MSH est une hormone qui agit sur les mélanocytes, en stimulant la diffusion des grains de mélanine qui entourent le noyau vers le cytoplasme → Cytoplasme dense

En absence d'alpha MSH, ces grains entourent le noyau → Cytoplasme clair.

La MCH est une hormone qui a l'effet opposé à l'alpha MSH.

Rq : Certains animaux sont capables de changer de couleur, en utilisant l'alpha MSH et la MCH.

-Le précurseur de l'ACTH appelé **POMC**, est une **poly-protéine** (il donne naissance à plusieurs protéines) ; Ce précurseur est synthétisé dans le lobe antérieur et intermédiaire de l'hypophyse.

Remarque :

Dans l'antéhypophyse il y a : Beaucoup d'ACTH et peu d'a MSH et de CLIP. (Le contraire dans le lobe intermédiaire) → La quantité des maturases n'est pas la même dans ces deux lobes.

Principe du devenir différentiel :

Le devenir de la poly-protéine est différentiel ; il varie selon le type cellulaire.

Ex : le devenir de la POMC dans le lobe intermédiaire est différent de celui de l'antéhypophyse.

Dans l'antéhypophyse L'ACTH en grande partie, ne subit pas de maturation en alpha MSH et en CLIP, donc on trouve une grande quantité d'ACTH, et de petites quantités d'alpha MSH, et de CLIP.

Alors que dans le lobe intermédiaire, une grande partie d'ACTH est transformée en Alpha MSH et en CLIP→ ACTH en petite quantité, et Alpha MSH et CLIP en grandes quantités.

Ceci est causé par la différence de la quantité en maturases (6 sur les schémas).

Remarque :

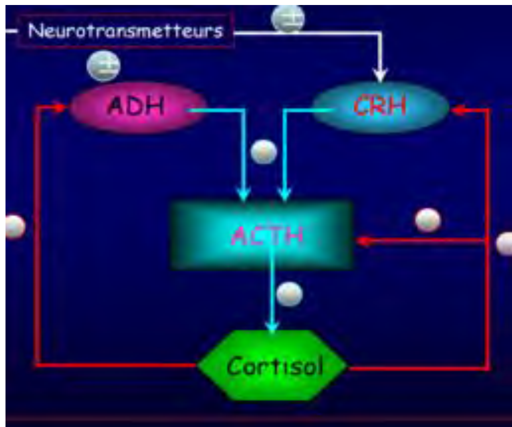
Lors d'une hyperactivité de l'axe corticosurrénalien → Excès de production d'ACTH → alpha MSH augmente (quantités non négligeables) → alpha MSH agit sur les mélanocytes → Mélanodermie (=Assombrissement de la peau).

Cette hyperactivité peut être due à des tumeurs antéhypophysaires → Tumeur antéhypophysaire hypersécrétantes en ACTH. (**Hypercorticisme**)

3-Le facteur corticosurrénalien (Cortisol) :

Produit par la corticosurrénale.
C'est une hormone stéroïde.
Provoque l'hyperglycémie → Glucocorticoïde.

4-Régulation de l'axe de la corticosurrénale :



-L'hypothalamus intervient par ses neurones pour la production d'ADH et CRH stimulatrices de la production et libération de l'ACTH au niveau de l'antéhypophyse ; **Ces deux hormones agissent de manière coopérative (synergique)** et donc chacune d'elle amplifie l'effet de l'autre en renforçant son action sur l'antéhypophyse.

Remarque : Il y a des neurones hypothalamiques qui sécrètent l'ADH et la CRH en même temps.

ACTH libéré dans la circulation générale, agit sur la corticosurrénale → Production du Cortisol et libération dans la circulation générale → Concentration plasmatique de cortisol augmente → Feedback négatif sur l'ACTH (boucle courte) et sur la CRH (boucle longue).

Cet axe est également régulé par des éléments extérieurs :

-Neurotransmetteurs :
Inhibiteurs : Noradrénaline, GABA, Corticostatine (34AA), TGF beta,
Activateurs : ACH, Sérotonine.
-Le stress : **activateur très puissant**.
-L'hypoglycémie, jeune → Stimulent l'axe. (Le cortisol agit sur la glycogénolyse)
-Peptides opioïdes (enképhalines) → Stimulateurs.

4) Axe de la thyroïde :

1- Les facteurs hypothalamiques (TRH et SS-14) : (Voir avant)

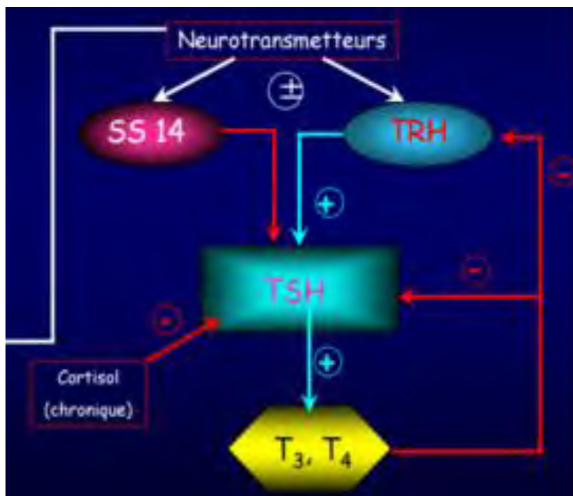
2-Le facteur Antéhypophysaire la TSH :

TSH = ThyroStimulating H = Thyrostimuline
Produite par des cellules thyrotrophes. (10% des neurones antéhypophysaires).
C'est une glycoprotéine en hétérodimère (αβ).

3- Les facteurs thyroïdiens :

T3 : Triiodothyonine (3 atomes d'iode).
T4 : Thyroxine (4 atomes d'iode).
Sont dérivés d'Acides aminés (de la **tyrosine**).

4- Régulation de l'axe de la Thyroïde :



La TRH stimule la sécrétion de TSH et la SS-14 l'inhibe.

TSH libérée dans la circulation générale agit sur la thyroïde → Production de T3 et T4 → Augmentation de leurs concentrations plasmatiques → Feedback négatif court sur les neurones à TSH, et un autre long sur les neurones à TRH.
➔ Cet axe est régulé par des Neuromédiateurs et des effecteurs externes :
-Effecteurs stimulateurs : Froid, Cortisol **(aigu)**
Remarque : L'Augmentation du cortisol de façon chronique ➔ Inhibe l'axe de la thyroïde.
-Neurotransmetteurs Stimulateurs : Noradrénaline, Sérotonine.
-Neurotransmetteurs Inhibiteurs : GABA, Dopamine.

5) Axe des gonades :

1- Les facteurs hypothalamiques (GnRH LHRH) et GAP) :

GnRH et Gap (voir avant)
GnRH = Gonatrophine RH (Elle est dite Gonadotrophine par ce qu'elle stimule la LH et la FSH qui sont des hormones gonadiques, Donc : LH-RH + FS-HRH = LH-FSH-RH= Gn-RH)

2- Les facteurs antéhypophysaires : FSH et LH :

LH = Luteinizing Hormone = Lutéistimuline
FSH = Follicle Stimulating Hormone = Folliculostimuline
Elles sont produites par les neurones **gonadotropes** (10 à 15% des neurones antéhypophysaires).
Une fois libérées dans la circulation générale, elles agissent sur les gonades.

Structure / Hormones	chaîne α Nb AA	chaîne β Nb AA
TSH	89	112
LH	89	115
FSH	89	115
HCG	89	147

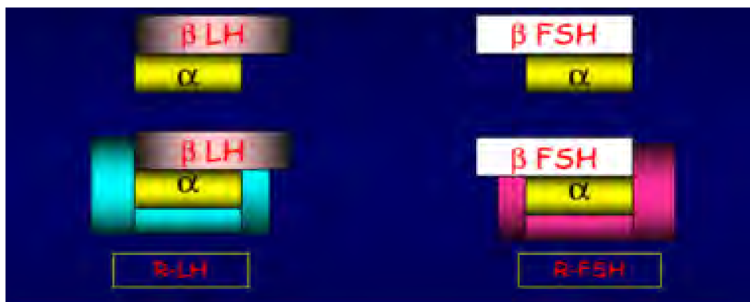
Structure :

Ce sont des glycoprotéines sous forme d'Hétérodimères (αβ).
Elles ont les mêmes structures alpha, mais pas beta.
Car : **Il existe un seul gène qui code pour la s/u alpha et 4 pour la Beta dans l'organisme**.

Remarque : La HCG est une hormone chorionique gonadotropique, elle est synthétisée par le chorion (placenta).

3- Concept de spécificité Négative :

La spécificité hormonale est donc liée à la s/u Beta, mais l'hormone se fixe sur son R par sa s/u alpha.
➔ **Dans ce cas, comment peut la s/u beta assurer la spécifié de reconnaissance du R ?**



La sous unité β LH permet à la sous unité α à laquelle elle est liée de reconnaître et de se lier à R-LH et non à R-FSH.

La sous unité β FSH permet à la sous unité de reconnaître et de se lier à R-FSH et non à R-LH α à laquelle elle est liée.

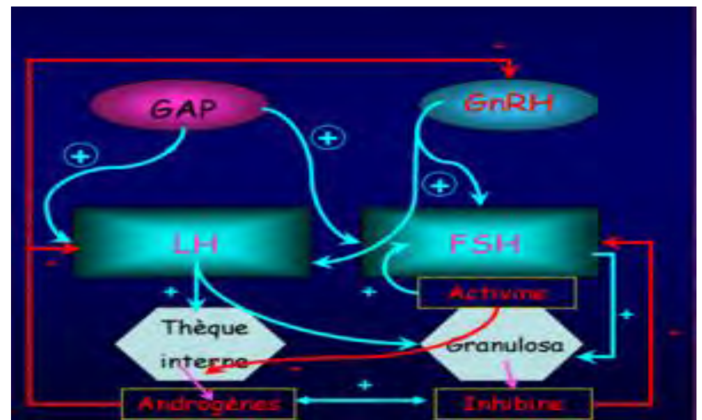
La sous unité beta assure la spécificité hormonale en empêchant son hormone de se fixer sur un autre R que le sien d'où le concept de spécificité négative.

4- Régulation de l'axe Ovarien :

⇨ Fonctionnellement, on peut diviser l'ovaire en deux régions :

1-Région des cellules de la thèque interne qui produisent des androgènes (stéroïdes).

2-Région des cellules de la granulosa produisant l'inhibine (Protéine de deux s/u différentes).



Les deux hormones hypothalamiques (GnRH (+++) et GAP) stimulent à la fois la libération de la LH ET FSH,

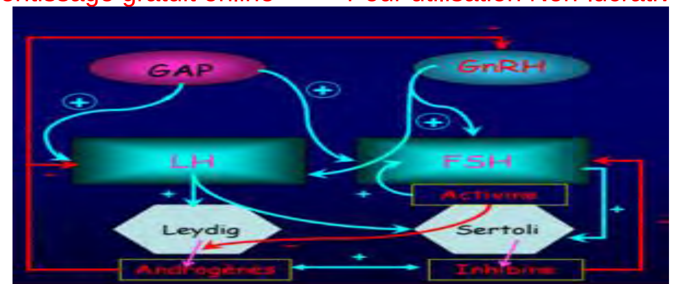
LH/FSH libérées agissent sur les deux régions ovariennes pour stimuler la synthèse d'androgène et inhibine, l'androgène libéré produit un feedback négatif sur la LH et GnRH, et l'inhibine produit un autre sur la FSH (endocrine).

Il existe une coopération entre les deux régions de l'ovaire, les androgènes de la thèque interne agissent de manière paracrine sur les cellules de la granulosa et stimulent la synthèse de l'inhibine. L'inhibine à son tour stimule les cellules de la thèque interne pour la libération d'androgènes.

Quand le taux d'androgène plasmatique et local augmente → FEEDBACK NEGATIG DIRECT SUR LA LH.
En stimulant la libération d'inhibine, l'Androgène ovarien inhibe indirectement la libération de l'FSH.
L'inhibine quant à elle, inhibe directement la libération d'FSH, et indirectement celle de la LH par le biais des androgènes.

5-Régulation de l'axe testiculaire :

(La même chose, il suffit de remplacer la thèque interne par les cellules de Leydig, et la Granulosa par les cellules de Sertoli).

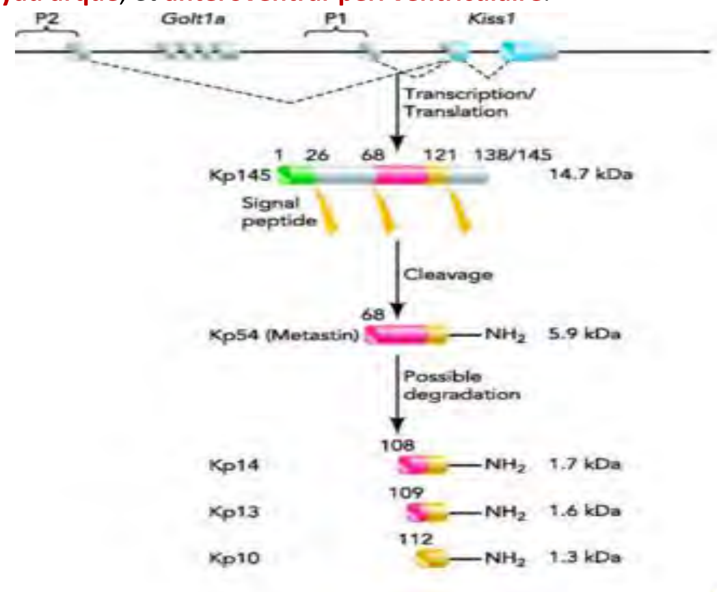


6-Autres hormones régulatrices de l'axe gonadique (Masculin/féminin) :

1)- les Kisspeptines (Kp):

Elles dérivent toutes du même précurseur et donc du même gène, mais elles subissent des maturations différentes, ce qui donne plusieurs Kp (Il y a des Kp de 54AA (Metastin), 14AA, 13AA et 10AA).
Elles sont fabriquées par des neurones hypothalamiques du **noyau arqué**, et **antéroventral-péri ventriculaire**.

-Maturation des Kp:



Après l'action de la signal peptidase, il y intervention d'**aminopeptidases** à chaque fois.

Action :

Les Kp sont des hormones protéiques, qui se fixent sur des R membranaires → Activation de la voie de la PLP C.

- ⇨ Dans la région pré optique, on trouve également des neurones à GnRH, qui sont stimulés par la Kp ➔ Le GnRH libéré agit sur l'hypophyse ➔ Production de LH/FSH.

Régulation de la libération des Kp :

La libération des Kp par les neurones des noyaux est régulée par des stéroïdes (œstradiol chez la femme, testostérones chez l'homme) :

Ceux du Noyau AVPV : libèrent la Kp lors de la présence des hormones stéroïdes (œstradiol ou testostérone).
Alors que ceux du noyau arqué ne libèrent pas leur contenu en Kp en présence de ces deux hormones (feedback négatif).
➔**Libération différentielle** : La régulation de la libération des Kp varie selon la localisation de leurs neurones.

La libération de kp est aussi régulée par :

La Ghreline (intervient dans le bilan énergétique de l'organisme)
La leptine (produite essentiellement par le tissu adipeux)

Différences entre la régulation de l'axe gonadique masculin et féminin :

L'ovaire produit l'œstradiol qui agit au niveau antéhypophysaire, et hypothalamique en stimulant le noyau AVPV et en inhibant le noyau arqué. (Elle n'agit pas sur les neurones à GnRH)
La testostérone inhibe la sécrétion de la GnRH le noyau arqué, et n'agit pas sur le noyau AVPV.

⇨ **Infertilités dues aux hyperprolactinémies :**

Excès de PRL → Inhibe la libération des Kp en agissant sur leurs neurones → Axe gonadique au repos.

2)- La Neurokinine B et la Dynorphine (KND) :

Le noyau arqué produit deux autres hormones qui sont la Neurokinine B et la Dynorphine (KND) en même temps qu'il produise des KP.
La Neurokinine B Active la libération de Kp.
La KND inhibe la libération de Kp.
Remarque : Les neurones du noyau arqué établissent des connexions synaptiques avec les axones des neurones à GnRH.

3-Les RFamides :

- Sont au nombre de 3 : GnIH
  GnIH-RP1
  GnIh-RP2

-GnIH= Gonadotrophine inhibiting H.
-Peptides de petite taille, issues du même précurseur protéique.
-Sont appelées RFamides car leurs extrémités C terminales se terminent par l'arginine et le phényle alanine amidé.

Action :

-La GnIH inhibe la GnRH → Inhibition de LH/FSH (inhibition indirecte de LH/FSH par le biais des GnRH).
-La GnIH inhibe aussi la LH/FSH directement en agissant sur l'antéhypophyse.
➔ Donc les GnIH inhibent l'antéhypophyse directement par la voie synaptique, et indirectement par les neurones à GnRH.

4)-Les prokinéticines 1 et 2 :

-PROK1 86AA et PROK2 102AA
-Sont des molécules qui assurent la migration des neurones à GnRH du bulbe olfactif vers l'aire pré-optique hypothalamique au cours de l'embryogénèse.
-La mutation des gènes codants pour ces Prokinéticines ou leurs récepteurs induit le **Syndrome de Kallmann**.
-Syndrome de Kallmann : anosmie (perte de l'odorat) + infertilité.